

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.01310

• 专题报道 •

前列腺癌发生发展过程中的分子机制

林吉¹, 侯建国², 苏彤¹, 张宏伟^{1*}

- 1. 第二军医大学热带医学与公共卫生学系流行病学教研室, 上海 200433
- 2. 第二军医大学长海医院泌尿外科, 上海 200433

[摘要] 近年来,前列腺癌在我国发病率显著增长,已位于我国男性恶性肿瘤发病第5位。环境因素的持续刺激将导致慢性前列腺炎的发生,γ干扰素(INF-γ)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、抗炎因子转化细胞生长因子-β(TGF-β)等的持续浸润,促进前列腺组织的损伤及修复,进而导致增生性炎症萎缩症的出现,部分增生细胞出现基因组改变,MYC基因的过表达,NKX3.1、PTEN基因的缺失促进增生性炎症萎缩症转化为上皮内瘤变。雄激素受体(androgen receptor, AR)突变和ERG-TMPRSS2融合等又将驱动前列腺癌的进展。

[关键词] 前列腺肿瘤;分子机制;慢性前列腺炎;突变

[中图分类号] R 737.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)12-1310-05

Molecular mechanism in the development and progression of prostate cancer

LIN Ji¹, HOU Jian-guo², SU Tong¹, ZHANG Hong-wei^{1*}

- 1. Department of Epidemiology, Faculty of Tropical Medicine and Public Health, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
- 2. Department of Urology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] The incidence of prostate cancer has been greatly increased in China and it has ranked the 5th of the malignant tumors in Chinese males. Continuous environment stimulation causes chronic prostatic inflammation, and infiltration of inflammatory cytokines such as INF-γ, TNF-α, and TGF-β can cause damage and repair of prostatic tissues, leading to proliferative inflammatory atrophy (PIA). Then a small subset of cells will develop somatic genome alterations, including overexpression of MYC and the loss of NKX3.1 and PTEN, which can promote PIA into prostatic intraepithelial neoplasia. Androgen receptor mutation and ERG-TMPRSS2 fusion will drive progression of prostatic cancer.

[Key words] prostatic neoplasms; molecular mechanisms; chronic prostatitis; mutation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(12):1310-1314]

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是西方国家男性最常见的恶性肿瘤,占恶性肿瘤死亡原因第2位。随着我国人口老龄化和生活方式的改变,PCa发病率也增长,现居我国男性恶性肿瘤发病第5位,已逐渐成为危害我国男性健康的主要问题。PCa的发生发展是遗传和环境因素共同作用的结果,从低发病地区迁徙至西方国家,其发病率增加。在环境因素(病原微生物感染、饮食等)的长期作用下,易导致慢性前列腺炎的发生,目前慢性炎症和肿瘤发生的相关性已得到广泛认可,如胃癌、肝癌、结直肠癌等,而目前越来越多的证据也证明慢性前列腺炎与PCa发生存在一定的因果关系^[1]。前列腺炎见于多数成年

男性,其中大部分属于无症状炎症,免疫平衡失调维持炎症微环境的持续状态,随着炎症因子的浸润及对前列腺细胞的损伤,前列腺细胞不断地进行增生和修复,进而出现少数驱动癌症的变异细胞,本文就此过程的分子机制作一综述。

1 慢性前列腺炎的免疫反应

通过前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)和癌组织学分析发现无症状前列腺炎见于多数成年男性,约80%的患者前列腺组织存在不同程度的炎症因子浸润^[2]。大量的病例-对照研究证明,炎症的持续存在将增加前列腺癌的发生风

[收稿日期] 2014-09-23 **[接受日期]** 2014-11-02

[基金项目] 国家自然科学基金(81072377)。Supported by National Natural Science Foundation of China(81072377)。

[作者简介] 林吉,硕士生。E-mail: linji1@126.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81871061, E-mail: hwzhang@smmu.edu.cn

险^[3-4]。在成年男性中,前列腺炎的流行状况存在种族和地域差异,与前列腺癌发病率高低的分布相一致。非裔美国成年男性前列腺炎发病率相对于欧洲男性较高,而亚洲成年男性的发病率则较低^[5]。所以,炎症在前列腺癌的发生过程中起到重要的作用。引起慢性炎症的主要原因包括感染、饮食及毒物质创伤。目前发现的与前列腺炎相关的微生物包括人乳头状病毒、巨细胞病毒、埃希菌属和假单胞菌属等^[6]。流行病学研究表明,红肉及动物脂肪的大量摄入与前列腺癌的发病相关^[7],其中可能的原因是由于2-氨基-N-甲基-5-苯基咪唑并吡啶(PHIP)长期摄入可导致前列腺广泛的上皮萎缩性炎症^[8]。

慢性前列腺炎中存在大量的炎症细胞浸润,主要以淋巴细胞为主。通过对前列腺增生组织和正常组织的比较发现 CD45⁺ 细胞(所有的淋巴细胞表达,非淋巴细胞不表达)增加,其中 70%~80% 为 CD3⁺ T 淋巴细胞,10%~15% 为 CD19⁺ 和 CD20⁺ B 淋巴细胞。T 细胞表型出现 CD8/CD4 倒置,在正常部位表达 CD8,而在炎症部位高表达 CD4。CD4⁺ T 细胞可分为不同的类型,TH1 细胞产生 INF- γ 和 TNF- α , TH2 细胞产生 IL-4、IL-5 和 IL-13, Treg 细胞可表达 CD25 和转录因子 FOXP3,分泌 TGF- β 。Treg 细胞在促进肿瘤的生长中起着重要作用,CD4⁺ CD25⁺ T 细胞及 FOXP3 蛋白在局部性前列腺癌组织中明显增加^[9],不仅维持对自身成分的免疫耐受,同时也阻止机体对肿瘤细胞的免疫,而 TGF- β 可诱导上皮-间质的转化(EMT),促进前列腺癌发生。近年来,研究发现 CD4⁺ T 细胞新亚型——TH17 细胞,在前列腺癌组织中高表达^[10],而 TH17 细胞可被 IL-23 刺激分泌 IL-17,促进肿瘤的发生和生长^[11]。细胞因子 IL-6 可以通过 JAK 信号转导,STAT 通路的激活,ERK1/2-mitogen 激活 MAPK 通路及 PI3K 通路,促进前列腺癌细胞的增生及抑制其凋亡,也可以通过调控 EMT 和癌细胞骨化,调控前列腺癌的进展^[12]。

大量炎症因子的浸润将导致前列腺组织的反复损伤,进而出现局部上皮萎缩。在老年人的前列腺组织中常可发现上皮萎缩,伴大量的炎性细胞及广泛的上皮细胞碎片增生,即增生性炎性萎缩症(PIA)。通过形态学研究发现,PIA 的区域可发生向前列腺上皮内瘤变(PIN)的转化,所以我们认为炎症

相关的萎缩症或 PIA 为 PIN 的前期病变。

2 基因改变

在慢性炎症微环境下,由于炎症因子的不断浸润或致癌物的反复刺激将导致前列腺上皮细胞的损伤,导致前列腺局部萎缩或 PIA 发生,而增生的上皮细胞表型大多介于基底细胞与成熟的管腔细胞之间^[13]。其中少数增生细胞具有“干细胞”特征,并发生体细胞基因组的改变,如 GSTP1 的 CpG 岛的甲基化和端粒酶缩短等,增加基因的不稳定性,进而导致更多的基因突变,如 MYC 基因的过表达,抑癌基因 NKX3.1、PTEN、CDKN1B 的沉默等,促使前列腺细胞转化为高分级的 PIN 或早期癌变,而 AR 突变、ERG-TMPRSS2 融合等又将驱动 PCa 的进展。

2.1 GSTP1 甲基化修饰 GSTP1 参与细胞的新陈代谢、解毒及清除可能损害基因的外源性化合物,从而保护细胞免受 DNA 损伤和癌变,在 PCa 的发生过程中扮演了“管理员”的角色,其功能的丧失将导致 PIN 和早期癌变的发生。研究发现在 6.4% 的 PIA,70% 的 PIN 期和 90% 的 PCa 中均可检测到 GSTP1 启动子区的高甲基化,而在 BPH 样本中未发现^[14]。另外,RAR β 2、APC、MGMT 和 RASSF1A 在 PIN 中同样表现为高甲基化,可分别参与激素应答、细胞粘连、DNA 损伤修复和信号转导的调控。

2.2 NKX3.1 的缺失 在前列腺的生长和成熟过程中,NKX3.1 参与腺体构建和细胞分化,因而在 PIA 增生的上皮细胞中出现异常的表达,易导致细胞变异的发生。NKX3.1 可通过与辅阻遏物共同结合 DNA 特定序列或抑制转录激活因子起到转录调控的作用。NKX3.1 的突变发生在诸多疾病中,而在 PCa 中,由于其突变导致不能与 DNA 结合,而将增加癌症发病风险。NKX3.1 功能的缺失常伴随 PTEN 的缺失和 MYC 的过表达。在 PTEN 缺失的 PCa 中,NKX3.1 的缺失常发生在前列腺早期增生阶段,而 MYC 的过表达将导致 NKX3.1 在 PIN 转化为侵袭性腺瘤过程中出现功能缺失^[15]。NKX3.1 的缺失和 MYC 的过表达共同作用将促进低分级 PIN(LGPIN)和微侵袭性癌症的发生。在 PCa 中,由于 NKX3.1 频繁的缺失及促进增生和 PIN 形成的能力,所以我们认为其在癌症的起始阶段起着重要的作用。

2.3 PTEN 的缺失 磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)可通过细胞基底膜磷酸化作用激活 AKT,然后通过 mTOR 信号转导级联反应作用促进细胞生长、增生、存活及运动^[16]。PTEN 可通过 PI3P 的去磷酸化作用拮抗 PI3K 的活性。PTEN 的缺失在 PCa 的起始和进展阶段都发挥了重要的作用。70% 的原发性 PCa 中,PTEN 为单倍体不足,而在转移性的 PCa 中往往会出现 PTEN 的完全缺失。通过构建 PTEN 缺失的小鼠模型,发现 PTEN 的缺失与癌症的起始阶段相关^[17]。PTEN 的缺失可改变 AR 信号和细胞对雄激素剥夺治疗的抵抗力,进而决定了雄激素抵抗性前列腺癌(CRPC)的形成。而在癌症的侵袭和转移阶段,虽然发现 PTEN 的缺失及 PI3K/AKT 通路活性增强,但是在 PTEN 缺失的小鼠模型实验中未能重复^[18],这可能是由于在 PCa 的转移阶段,PTEN 的缺失与其他重要通路共同作用,而单独 PTEN 缺失的作用很小,比如联合 p53 的缺失,将增加癌症的侵袭及恶化率^[19]。

2.4 AR 突变 AR 在 PCa 的发病和进展中都起着重要的作用,AR 的重新激活和过表达可促进 PIN 的形成,但近年来更多的研究偏向于 AR 在 CRPC 中的作用。AR 突变发生在 8%~25% 的转移性前列腺癌中,可导致前列腺癌进展为 CRPC^[20]。大部分的 AR 突变发生在配体结合区,从而导致了激素的超敏感性或配体特异性的降低。T877A 发生于配体结合区,可拓宽配体的特异性,导致 AR 可被其他激素(如雌激素、皮质醇)激活。另外,AR-T877A 可被内分泌阻断剂——双酚 A (BPA)激活,从而促进 AR 的转录活性和细胞周期进展为去势状态。通过对 CRPC 与未治疗的 PCa 的 AR 基因测序比较,接受过 AR 拮抗剂氟他胺或比卡鲁胺治疗的患者,将会特异地发生配体结合区的功能性突变,不同的拮抗剂治疗也将发生不同的 AR 突变^[21],在不同的药物治疗压力下,为了逃避治疗,AR 发生不同的突变,从而使肿瘤细胞得到优势性生长。

由于基因的剪切和重排,可导致 AR 的可变剪切突变(splice variant, SV),如 AR3/AR-V7、ARv567es 均可在前列腺癌细胞系和组织中检测到^[22]。这些突变可在配体结合区缺失的情况下仍保持持续的活性,从而提供转录调节的功能。目前通过 AR 全长转录图谱发现 AR 剪切变体可以通过不

同的转录途径促进 CRPC 的产生。在 CRPC 骨转移患者中检测到 AR3,与术后低生存率有关,可通过 IHC 染色和转录分析发现,SV 阳性染色显著增加,但是 SV 和肿瘤的增生无关^[23]。现今大多数的抗 AR 药物都是作用于配体结合区,所以 SV 将起到增加细胞抵抗雄激素剥夺治疗的作用。

2.5 ERG-TMPRSS2 融合基因 约 50% 的原发性和转移性 PCa 患者存在基因融合的情况,也预示着恶化和预后差的可能^[24]。ERG(ETS 转录因子家族)的高表达将会导致 DNA 的缺失,最终导致 ERG 融合。大部分的损害发生在 21 号染色体,将导致 ERG 和 TMPRSS2 融合,其他部位的缺失或转位将导致 ERG 或其他 ETS 家族基因(ETV-1、ETV-4、ETV-5)的融合,从而最终导致杂合 ETS 家族蛋白表达增高。TMPRSS2 作为 AR 调节的目标基因,与 ERG 融合后同样受到 AR 的调节^[25]。ERG-TMPRSS2 融合基因依赖于 AR 信号通路,所以最初认为在 PCa 的发生中起着重要作用,但目前研究发现,融合基因可通过调节 AR 和 AKT/PI3K 信号通路促进 PCa 的转移。ERG 同样可以通过 EZH2 负性调节 AR,促进“多梳基因信号”去分化。另外,在 PCa 中也发现了其他的基因融合,SLC45A3-BRAF、ESRP1-RAF1、RAF1-ESRP1 和 C15orf21:MYC^[26-27],这些融合基因的功能及作用还需待更严谨的实验证明。不同种族人群中,融合基因的表达率也不尽相同,在欧美人群中普遍高频表达(50%~80%)的融合基因 TMPRSS2-ERG 在中国人群中的表达率仅 20%,而在欧美人群中尚未发现的融合基因 CTAGE5-KHDRBS3 和 USP9Y-TTTY15 在中国人群中却有很高的表达频率,分别为 37%和 35.2%,提示这些融合基因具有中国人群特异性^[28]。

3 展 望

遗传和环境因素共同决定了 PCa 的发生发展,在环境因素作用下诱发慢性炎症,炎症细胞的不断浸润导致前列腺上皮细胞的损伤,从而导致前列腺局部萎缩或 PIA 的发生,前列腺组织的损伤及细胞增生修复导致癌症驱动突变的产生,进而促进 PIA 转化为 PIN 或早期前列腺癌。然而我们还需大量的工作去研究和验证这个过程,首先,需要更准确地定

义前列腺炎,明确辨别无症状前列腺炎的发生。其次,需要更深入地了解炎症因子在正常组织和PIA、PIN及早期前列腺癌组织中的不同功能。最后,在慢性炎症环境下,是否还存在有意义的基因突变及突变产生的调控都值得深入研究。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Sugar L M. Inflammation and prostate cancer[J]. *Can J Urol*,2006,13 suppl 1:46-47.
- [2] Nickel J C,Roehrborn C G,O'Leary M P,Bostwick D G,Somerville M C,Rittmaster R S. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial[J]. *Eur Urol*,2008,54: 1379-1384.
- [3] Jiang J,Li J,Yunxia Z,Zhu H,Liu J,Pumill C. The role of prostatitis in prostate cancer: meta-analysis [J]. *PLoS One*,2013,8: e85179.
- [4] Lu H,Ouyang W,Huang C. Inflammation, a key event in cancer development [J]. *Mol Cancer Res*, 2006, 4: 221-233.
- [5] Sfanos K S,De Marzo A M. Prostate cancer and inflammation: the evidence[J]. *Histopathology*,2012,60:199-215.
- [6] Sfanos K S,Isaacs W B,De Marzo A M. Infections and inflammation in prostate cancer [J]. *Am J Clin Exp Urol*,2013,1:3-11.
- [7] De Marzo A M,Platz E A,Sutcliffe S,Xu J,Grönberg H,Drake C G, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*,2007,7:256-269.
- [8] Li M L,Lin J,Hou J G,Xu L,Cui X G,Xu X X, et al. Environmental and psycho-social factors related to prostate cancer risk in the Chinese population: a case-control study [J]. *Biomed Environ Sci*, 2014, 27: 707-717.
- [9] Miller A M,Lundberg K,Ozenci V,Banham A H,Hellström M,Egevad L, et al. CD4⁺ CD25^{high} T cells are enriched in the tumor and peripheral blood of prostate cancer patients [J]. *J Immunol*, 2006, 177: 7398-7405.
- [10] Steiner G E,Newman M E,Paikl D,Stix U,Memaran-Dagda N, Lee C, et al. Expression and function of pro-inflammatory interleukin IL-17 and IL-17 receptor in normal, benign hyperplastic, and malignant prostate [J]. *Prostate*,2003,56:171-182.
- [11] Langowski J L,Zhang X,Wu L,Mattson J D,Chen T, Smith K, et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth [J]. *Nature*,2006,442:461-465.
- [12] Nguyen D P,Li J,Tewari A K. Inflammation and prostate cancer: the role of interleukin 6 (IL-6) [J]. *BJU Int*,2014,113:986-992.
- [13] De Marzo A M,DeWeese T L,Platz E A,Meeker A K, Nakayama M,Epstein J I, et al. Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: implications for diagnosis, detection, prevention, and treatment [J]. *J Cell Biochem*,2004,91:459-477.
- [14] Nakayama M,Bennett C J,Hicks J L,Epstein J I,Platz E A,Nelson W G, et al. Hypermethylation of the human glutathione S-transferase-pi gene (GSTP1) CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using laser-capture microdissection [J]. *Am J Pathol*,2003,163:923-933.
- [15] Song H,Zhang B,Watson M A,Humphrey P A,Lim H,Milbrandt J. Loss of Nkx3. 1 leads to the activation of discrete downstream target genes during prostate tumorigenesis [J]. *Oncogene*,2009,28:3307-3319.
- [16] Bartholomeusz C,Gonzalez-Angulo A M. Targeting the PI3K signaling pathway in cancer therapy [J]. *Expert Opin Ther Targets*,2012,16:121-130.
- [17] Wang S,Garcia A J,Wu M,Lawson D A,Witte O N,Wu H. Pten deletion leads to the expansion of a prostatic stem/progenitor cell subpopulation and tumor initiation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 1480-1485.
- [18] Mulholland D J,Kobayashi N,Ruscetti M,Zhi A,Tran L M,Huang J, et al. Pten loss and RAS/MAPK activation cooperate to promote EMT and metastasis initiated from prostate cancer stem/progenitor cells [J]. *Cancer Res*,2012,72:1878-1889.
- [19] Martin P,Liu Y N,Pierce R,Abou-Kheir W,Casey O,Seng V, et al. Prostate epithelial Pten/TP53 loss leads to transformation of multipotential progenitors and epithelial to mesenchymal transition [J]. *Am J Pathol*, 2011,179:422-435.
- [20] Knudsen K E,Penning T M. Partners in crime: deregulation of AR activity and androgen synthesis in prostate

- cancer[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21: 315-324.
- [21] Steinkamp M P, O'Mahony O A, Brogley M, Rehman H, Lapensee E W, Dhanasekaran S, et al. Treatment-dependent androgen receptor mutations in prostate cancer exploit multiple mechanisms to evade therapy[J]. *Cancer Res*, 2009, 69: 4434-4442.
- [22] Li Y, Hwang T H, Oseth L A, Hauge A, Vessella R L, Schmechel S C, et al. AR intragenic deletions linked to androgen receptor splice variant expression and activity in models of prostate cancer progression[J]. *Oncogene*, 2012, 31: 4759-4767.
- [23] Zhang X, Morrissey C, Sun S, Ketchandji M, Nelson P S, True L D, et al. Androgen receptor variants occur frequently in castration resistant prostate cancer metastases[J]. *PLoS One*, 2011, 6: e27970.
- [24] Mosquera J M, Perner S, Genega E M, Sanda M, Hofer M D, Mertz K D, et al. Characterization of TMPRSS2-ERG fusion high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and potential clinical implications[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 3380-3385.
- [25] Bastus N C, Boyd L K, Mao X, Stankiewicz E, Kudahetti S C, Oliver R T, et al. Androgen-induced TMPRSS2-ERG fusion in nonmalignant prostate epithelial cells[J]. *Cancer Res*, 2010, 70: 9544-9548.
- [26] Wu C, Wyatt A W, Lapuk A V, McPherson A, McConnelly B J, Bell R H, et al. Integrated genome and transcriptome sequencing identifies a novel form of hybrid and aggressive prostate cancer[J]. *J Pathol*, 2012, 227: 53-61.
- [27] Palanisamy N, Ateeq B, Kalyana-Sundaram S, Pflueger D, Ramnarayanan K, Shankar S, et al. Rearrangements of the RAF kinase pathway in prostate cancer, gastric cancer and melanoma[J]. *Nat Med*, 2010, 16: 793-798.
- [28] Ren S, Peng Z, Mao J H, Yu Y, Yin C, Gao X, et al. RNA-seq analysis of prostate cancer in the Chinese population identifies recurrent gene fusions, cancer-associated long noncoding RNAs and aberrant alternative splicings[J]. *Cell Res*, 2012, 22: 806-821.

[本文编辑] 贾泽军

• 书 讯 •

《防化医学》已出版

《防化医学》由张黎明,赵杰主编,第二军医大学出版社出版,ISBN:978-7-5481-0435-3,定价:39.80元。

该书共分14章,约43万字,全面系统地介绍了化学武器损伤的医学防护知识,重点内容包括化学武器和化学战剂的特点、分类,各类化学战剂的理化性质、中毒机制和诊治措施,化学侦察的消毒和防护,以及化学战条件下的防化卫勤保障的特点。简要介绍了生物化学战剂的概念,几种重要生物毒素中毒的防护,以及海洋生物毒素和海洋生物伤的防治。结合军队平时的非战争军事行动,还介绍了突发化学事件医学应急处置方面的知识。

该书可作为军队医学院校教材和部队医务人员继续教育用书,也可供相关人员参考阅读。

该书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通信地址:上海市翔殷路800号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.cn>